

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt: **89403461.0**

⑤① Int. Cl.⁵: **A61K 31/55**

㉔ Date de dépôt: **13.12.89**

③① Priorité: **16.12.88 FR 8816606**

④③ Date de publication de la demande:
20.06.90 Bulletin 90/25

⑧④ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: **RHONE-POULENC SANTE**
20, avenue Raymond Aron
F-92160 Antony(FR)

⑦② Inventeur: **Goni, Sylvie**
93 Rue du bac
F-75007 Paris(FR)
Inventeur: **Piot, Odile**
91 Avenue d'Alfortville
F-94600 Choisy Le Roi(FR)
Inventeur: **Zundel, Jean-Luc**
85-87 Rue Saint Maur
F-75011 Paris(FR)

⑦④ Mandataire: **Savina, Jacques et al**
RHONE-POULENC SANTE, Service Brevets,
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cédex(FR)

⑤④ Application de la carpipramine pour obtenir un médicament destiné au traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil.

⑤⑦ Application de la carpipramine ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé pour obtenir un médicament destiné au traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil.

EP 0 374 042 A2

APPLICATION DE LA CARPIPRAMINE POUR OBTENIR UN MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT DE L'ANXIETE ET DES TROUBLES DU SOMMEIL

La présente invention concerne l'application de la carpipramine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé pour obtenir un médicament destiné au traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil.

Du BSM 3872 M, il est connu que la carpipramine ou [(carbamoyl-4 pipéridino-4) pipéridino-3 propyl-1]-5 dihydro-10,11 dibenzo (b,f) azépine est utile dans le traitement des psychoses et notamment de la schizophrénie.

Il a maintenant été trouvé que la carpipramine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé possède des propriétés antagonistes de la sérotonine (récepteurs 5HT₂) et est utile dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil.

L'affinité de la carpipramine pour les sites récepteurs centraux à sérotonine (type S₂) a été déterminée selon une technique inspirée de celle de J.E. LEYSEN et al, Mol. Pharmacol. 21, 301 (1982) qui consiste à mesurer l'affinité du produit pour les sites de liaison de la kétansérine tritiée. Dans ce test, la Cl₅₀ de la carpipramine est de 3 nM.

La carpipramine s'est également montrée antagoniste des secousses de la tête (head-twitches) à la mescaline chez la souris selon une technique inspirée de celle de S.J. CORNE et R.W. PICKERING, Psychopharmacologia, 11, 65-78 (1967). Dans ce test, la DA₅₀ de la carpipramine administrée par voie sous cutanée est de 8 mg/kg.

La carpipramine présente une toxicité faible. Sa DL₅₀ est égale à 250 mg/kg par voie orale chez la souris.

La carpipramine et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés selon le procédé décrit dans le BSM 3872 M.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate, ou organiques tels que acétate, propionate, oxalate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllineacétate, salicylate, phénolphthalinate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces composés.

Les médicaments destinés au traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil sont constitués par la carpipramine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Ces médicaments peuvent être notamment utilisés par voie orale, parentérale ou rectale.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, pilules, poudres (capsules de gélatine, cachets) ou granulés. Dans ces compositions, le principe actif est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

En thérapeutique humaine, la carpipramine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit est utile dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 10 et 400 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 2 à 50 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions pharmaceutiques.

Exemple A

10

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 25 mg de produit actif ayant la composition suivante

15

20

- carpipramine	25 mg
- cellulose microcristalline	75 mg
- mannitol	41 mg
- silice colloïdale	4 mg
- carboxyméthylamidon sodique	25 mg
- talc	18 mg
- stéarate de magnésium	2 mg
- polyvidone excipient	10 mg

25

Exemple B

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante:

35

40

- carpipramine dichlorhydrate	50 mg
- cellulose monocristalline	75 mg
- mannitol	41 mg
- polyvidone excipient	10 mg
- carboxyméthylamidon	25 mg
- silice colloïdale	4 mg
- talc	18 mg
- stéarate de magnésium	2 mg
- mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5)	q. s. p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

45

EXEMPLE C

50

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

55

- carpipramine	10 mg
- acide benzoïque	80 mg
- alcool benzylique	0,06 cm ³
- benzoate de sodium	80 mg
- éthanol à 95 %	0,4 cm ³
- hydroxyde de sodium	24 mg
- propylène glycol	1,6 cm ³
- eau	q. s. p. 4 cm ³

Revendications

1 - Application de la carpipramine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé pour obtenir un médicament destiné au traitement de l'anxiété.

2 - Application de la carpipramine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé pour obtenir un médicament destiné au traitement des troubles du sommeil.

EP0374042

ep374042/pn

** SS 6: Results 1

prt fu img

1/1 WPAT - (C) The Thomson Corp.
 AN - 1990-187399 [25]
 XA - C1990-081241
 TI - Medical use of carpipramine for prepn. of anxiolytic or hypnotic medicaments
 DC - B02
 PA - (RHON) RHONE-POULENC SANTE
 IN - GONI S; PIOT O; ZUNDEL JL
 NP - 5
 NC - 16
 PN - EP-374042 A 19900620 DW1990-25 Eng *
 AP: 1989EP-0403461 19891213
 - FR2640509 A 19900622 DW1990-32 Fre
 AP: 1988FR-0016606 19881216
 - CA2005629 A 19900616 DW1990-35 Eng
 - US4956362 A 19900911 DW1990-39 A61K-031/54 Eng
 AP: 1989US-0450084 19891213
 - JP02223523 A 19900905 DW1990-42 A61K-031/55 Jpn
 AP: 1989JP-0324124 19891215
 PR - 1988FR-0016606 19881216
 IC - C07D-401/06; A61K-031/55; A61P-025/20; C07D-401/00; A61P-025/00
 ICAA- C07D-401/06 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/55 [2006-01 A - I R - -];
 A61P-025/20 [2006-01 A L I R - -]
 ICCA- C07D-401/00 [2006 C F I R - -]; A61K-031/55 [2006 C - I R - -];
 A61P-025/00 [2006 C L I R - -]
 PCL - 514217000
 DS - EP-374042
 Regional States: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE
 AB - EP-374042 A
 Carpipramine (I) or its salts are used to prepare medicaments for the treatment of anxiety or insomnia. (I) is 5-(3-(4-carbamoyl-4-piperidino-piperidino) propyl)-10,11-dihydro -di benz(b,f)azepine and is described in FR 3872M.
 - USE: (I) is a serotonin (5HT2 receptor) antagonist, e.g. with an ED50 of 8 mg/kg (s.c.) against mescaline-induced head twitching in mice and an LD50 of 250 mg/kg (p.o., mouse). The medicaments may be formulated for oral, parenteral or rectal admin. at daily doses of 10-400 mg, in units of 2-50 mg.
 MC - CPI: B06-D12 B12-C06 B12-C10
 UP - 1990-25
 UE - 1990-32; 1990-35; 1990-39; 1990-42